

Artículo especial

## Biomarcadores biológicos en las enfermedades respiratorias



Francisco García-Río<sup>a,b</sup>, Bernardino Alcázar-Navarrete<sup>b,c</sup>, Diego Castillo-Villegas<sup>d</sup>, Catia Cilloniz<sup>e</sup>, Alberto García-Ortega<sup>f</sup>, Virginia Leiro-Fernández<sup>g</sup>, Irene Lojo-Rodríguez<sup>g</sup>, Alicia Padilla-Galo<sup>h</sup>, Carlos A. Quezada-Loaiza<sup>b,i</sup>, Jose Antonio Rodríguez-Portal<sup>b,j</sup>, Manuel Sánchez-de-la-Torre<sup>b,k</sup>, Oriol Sibila<sup>b,l</sup> y Miguel A. Martínez-García<sup>b,f,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario la Paz-IdiPAZ, Madrid, España

<sup>b</sup> CIBER de enfermedades respiratorias, ISCIII, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>f</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Grupo de Investigación Neumovigo+i. IIS Galicia Sur, Vigo, Pontevedra, España

<sup>h</sup> Servicio de Neumología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

<sup>i</sup> Unidad de Trasplante Pulmonar, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>j</sup> Servicio de Neumología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>k</sup> Grupo de Medicina de Precisión en enfermedades crónicas. Departamento de Respiratorio. Hospital Universitario Arnau de Vilanova y Santa María. Departamento de Enfermería y Fisioterapia, Facultad de Enfermería y Fisioterapia, Universidad de Lleida, IRBLleida, Lleida, España

<sup>l</sup> Servicio de Neumología, Instituto Clínico de Respiratorio. IDIBAPS. Hospital Clínic, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de diciembre de 2021

Aceptado el 11 de enero de 2022

On-line el 17 de enero de 2022

#### Palabras clave:

Biomarcadores

Trastornos respiratorios

EPOC

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Asma

Fibrosis pulmonar idiopática

Derrame pleural

Cáncer de pulmón

Apnea del sueño

Embolia pulmonar

Hipertensión arterial pulmonar

Neumonía

Fibrosis quística

Bronquiectasias

Trastornos sistémicos

### RESUMEN

En los últimos años la llamada «medicina personalizada o de precisión» ha irrumpido con fuerza en el manejo de las enfermedades, entre ellas las respiratorias. La posibilidad de implantar esta forma de trabajar pasa indefectiblemente por el hallazgo y validación de biomarcadores biológicos que se relacionen bien con el diagnóstico, tratamiento o pronóstico de los pacientes respiratorios. En este sentido, la mayoría de enfermedades respiratorias o grupo de las mismas ya cuentan con biomarcadores biológicos de mayor o menor fiabilidad, y se están realizando un gran número de estudios en busca de nuevos de estos indicadores. El objetivo de la presente revisión es poner al día al lector y analizar la literatura científica existente sobre la existencia y validez diagnóstica, terapéutica o pronóstica de los biomarcadores biológicos más importantes en la actualidad en las principales enfermedades respiratorias, así como sobre los retos futuros en este sentido.

© 2022 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mianmartinezgarcia@gmail.com](mailto:mianmartinezgarcia@gmail.com) (M.A. Martínez-García).

## Biological Biomarkers in Respiratory Diseases

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Biomarkers  
Respiratory disorders  
COPD  
Chronic obstructive pulmonary disease  
Asthma  
Idiopathic pulmonary fibrosis  
Pleural effusion  
Lung cancer  
Sleep apnea  
Pulmonary embolism  
Pulmonary arterial hypertension  
Pneumonia  
Cystic fibrosis  
Bronchiectasis  
Systemic disorders

In recent years, personalized or precision medicine has made effective inroads into the management of diseases, including respiratory diseases. The route to implementing this approach must invariably start with the identification and validation of biological biomarkers that are closely related to the diagnosis, treatment, and prognosis of respiratory patients. In this respect, biological biomarkers of greater or lesser reliability have been identified for most respiratory diseases and disease classes, and a large number of studies are being conducted in the search for new indicators. The aim of this review is to update the reader and to analyze the existing scientific literature on the existence and diagnostic, therapeutic, and prognostic validity of the most important biological biomarkers in the main respiratory diseases, and to identify future challenges in this area.

© 2022 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Introducción

Definidos como una característica medible que constituye un indicador de un proceso biológico normal o patogénico, o de la respuesta a una exposición o intervención<sup>1,2</sup>, los biomarcadores han adquirido un importante papel en el ámbito de la salud respiratoria como elemento clave para desarrollar un abordaje clínico que permita tratar a pacientes y no a enfermedades<sup>3</sup>. Para ello, requieren tener una alta especificidad para la enfermedad o evento que se pretende evaluar, ser fáciles de medir, tener un bajo coste, un buen rendimiento discriminativo y mayor rentabilidad que los indicadores utilizados en la práctica clínica convencional<sup>4,5</sup>.

En general, los biomarcadores se clasifican en función de su campo de aplicación o de su naturaleza<sup>4,5</sup>. Según el primer criterio, se diferencian biomarcadores diagnósticos, de monitorización, farmacodinámicos o de respuesta, predictivos, pronósticos, de seguridad, y de riesgo o susceptibilidad<sup>4</sup>.

Aunque las pruebas de imagen o la función pulmonar pueden proporcionar biomarcadores contrastados en el ámbito respiratorio, el desarrollo de los procedimientos «ómicos» constituyen su principal fuente. Así, se diferencian biomarcadores genómicos, transcriptómicos, proteómicos, metabolómicos y epigenéticos<sup>6–9</sup>. No obstante, también será necesario considerar biomarcadores digitales captados desde distintos dispositivos electrónicos<sup>10</sup>, que proporcionan información continua y durante periodos prácticamente indefinidos de medidas complejas relacionadas con la salud respiratoria.

Debido a la creciente expansión de este campo y a la progresiva importancia que están adquiriendo en el manejo de las enfermedades respiratorias, esta revisión tiene por objetivo evaluar críticamente las características, condiciones y aplicabilidad de los principales biomarcadores disponibles actualmente para el abordaje de pacientes con enfermedades respiratorias.

### Biomarcadores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea y responsable de una elevada carga de morbimortalidad<sup>11</sup>. Como enfermedad heterogénea, la predicción del pronóstico y la respuesta al tratamiento es difícil con base en datos exclusivamente clínicos o funcionales. Por ello, la búsqueda de biomarcadores aplicados a su diagnóstico, pronóstico y tratamiento ha sido uno de los campos de investigación y desarrollo más importantes en el que se han producido avances más relevantes en las últimas décadas.

En fase estable se conoce que los biomarcadores asociados a las vías inflamatorias dependientes de la interleucina (IL)-6, como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno, se asocian con un incremento del riesgo de muerte por EPOC<sup>12</sup>, además de definir un patrón de mayor riesgo de exacerbaciones moderadas y graves<sup>13</sup>. Otros biomarcadores como el *club cell protein 16* (CC16) y el *solute receptor for advanced glycation end products* (sRAGE) han sido estudiados en diferentes cohortes, demostrando su asociación con la caída de la función pulmonar y con la progresión del enfisema, aunque de una magnitud pequeña<sup>14–16</sup>.

Los niveles en sangre de miR-320c, que inhiben la expresión de *SERPINA1* en células hepáticas, están asociados con la presencia de enfermedad pulmonar en pacientes con diferentes niveles de Alfa1 antitripsina<sup>17</sup>. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con EPOC muestran una disminución en la expresión de SOD3 y de fibulina-5 en el intersticio pulmonar, y aquellos con enfisema tienen mayores niveles de miR-7 metilado<sup>18,19</sup>.

Probablemente el aspecto más interesante es el recuento de eosinófilos en sangre periférica como biomarcador de respuesta al tratamiento con corticoides inhalados (CI). La presencia de eosinófilos por encima de 300 células/mm<sup>3</sup> define a los pacientes que más se benefician de incluir un CI en su tratamiento en términos de reducción de exacerbaciones. Este aspecto ha sido extensamente estudiado en muestras poblacionales y provenientes de ensayos clínicos<sup>20–26</sup> y es un primer paso en la medicina de precisión en la EPOC<sup>27,28</sup>.

### Biomarcadores en asma

El asma también es un síndrome heterogéneo<sup>29</sup> con un espectro fenotípico amplio en el que hay muchos mediadores implicados. De la misma forma que ocurre en la EPOC, esta variabilidad complica la obtención de un único biomarcador que ayude a predecir la gravedad, la evolución y la respuesta al tratamiento.

Los mediadores inflamatorios del asma pueden ser medidos en diferentes muestras corporales, incluidos el tracto respiratorio superior e inferior, la saliva, la orina y la sangre periférica<sup>30</sup>, si bien cada tipo de muestra presenta sus propias ventajas y limitaciones (tabla 1)<sup>31</sup>.

En la última década, se han identificado distintos mecanismos moleculares que se relacionan con los fenotipos clínicos del asma. Fundamentalmente se han descrito biomarcadores relacionados con el asma T2<sup>32</sup>. Los eosinófilos en esputo son probablemente el biomarcador mejor caracterizado y más útil hasta ahora en asma T2. La técnica del esputo inducido es menos invasiva que la broncoscopia y permite muestras reproducibles de la inflamación de

**Tabla 1**  
Ventajas y limitaciones de los diferentes métodos de muestreo de biomarcadores en asma

Método	Biomarcador	Punto de corte	Ventajas	Limitaciones
Broncoscopia: - Biopsia - Lavado bronco-alveolar (BAL) - Cepillado bronquial	- Eosinófilos - Neutrófilos - Contaje total de células inflamatorias - Citoquinas - Falta de marcadores y mediadores - Remodelado de la vía aérea	Falta de puntos de corte claros	Lectura semi-directa	- Invasiva - Requiere personal experto - No es factible en enfermedades muy graves con función pulmonar comprometida - Posible sesgo del sitio de la toma de muestras - Dilución (BAL) - Semi-invasivo
Espuito inducido	- Eosinófilos - Neutrófilos - Contaje total de células inflamatorias - Citoquinas - Marcadores de activación de células - Falta de mediadores	En general, el corte de $\geq 3\%$ se utiliza para indicar eosinofilia en esputo, y $\geq 61\%$ para indicar neutrofilia en el esputo. Sin embargo, basado en el tratamiento adaptado a los eosinófilos del esputo se han establecido varios puntos de corte de eosinófilos, que van desde el 2 hasta el 8%	- Lectura semidirecta - Múltiples biomarcadores - Lectura reproducible - Método adecuado para el fenotipado de la enfermedad y seguimiento en centros especializados	- Muestras analizables disponibles en aprox. 80-90% de los sujetos - Se necesita un protocolo adaptado para enfermedad grave con compromiso de la función pulmonar (contraindicado si FEV <sub>1</sub> < 1L y/o con patología cardiovascular concomitante) - Procedimiento técnicamente complejo y lento, restringido a centros especializados - Semi-invasivo - Lectura indirecta - Alta variabilidad diaria intraindividual - Los eosinófilos sanguíneos no reflejan adecuadamente la eosinofilia de las vías respiratorias durante el tratamiento con corticoides sistémicos
Sangre periférica	- Eosinófilos - Marcadores de activación celular - IgE (total / específica) - Citocinas y mediadores	Varios puntos de corte para los eosinófilos, que van principalmente de 150 a 500 células/ $\mu$ L	Fácil de extraer	- Varios factores alteran los niveles de FeNO - Falta de métodos estandarizados para recopilación y análisis de COVs
Aire espirado	- FeNO - Compuestos orgánicos volátiles (COVs)	Bajo: FeNO < 25 ppb ( $\geq 12$ años), < 20 (< 12 años), FeNO alto > 50 ( $\geq 12$ años), < 35 (< 12 años)	- No invasivo - Método simple que permite repetir mediciones - Método adecuado para fenotipado y seguimiento - Lectura directa	- No invasivo - Permite mediciones seriadas
Condensado de aire espirado	- pH - Marcadores de estrés oxidativo - Leucotrienos - Citoquinas	No hay puntos de corte claros. Algunos estudios muestras que pH $\leq 7,20$ se relaciona con asma mal controlada	- No invasivo - Permite mediciones seriadas	- Se necesita laboratorio especializado - Costoso - Resultados variables debido a cuestiones técnicas - Requiere un mayor desarrollo y validación

Tomada y modificada de Diamant Z, et al<sup>31</sup>.

las vías respiratorias centrales, pero requiere mucho tiempo y una infraestructura considerable<sup>33</sup>. La utilidad de otros biomarcadores estudiados como la inmunoglobulina E (IgE), los eosinófilos en sangre, la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) o la periostina son biomarcadores aún controvertidos<sup>34,35</sup>. Así, aunque la eosinofilia sérica no siempre se correlaciona con la eosinofilia en esputo<sup>36</sup>, sí ha demostrado tener valor pronóstico de respuesta a los biológicos anti-IL5-IL-5R $\alpha$ <sup>30</sup>, y diversos estudios parecen sustentar su utilidad como predictor de exacerbaciones<sup>37,38</sup>. También parece consolidarse la relación entre los niveles séricos de vitamina D con el control del asma y la incidencia de exacerbaciones<sup>39</sup>. La IgE sérica se utiliza para decidir la dosis de omalizumab, pero no existe relación entre la respuesta al tratamiento y los niveles de IgE<sup>40</sup>. La FENO se relaciona con la inflamación eosinofílica de la vía aérea, que puede ayudar al diagnóstico del asma<sup>41</sup> y podría identificar a los respondedores a dupilumab<sup>42</sup>.

Otros marcadores identificables en suero como el CD26, asociado a las células T, o el CD14, asociado a los monocitos, proteínas del sistema *Insulin-like Growth Factors*, o factores identificables en el condensado exhalado como el ADN mitocondrial o nuclear, parecen prometedores para establecer fenotipos de asma, ya que parecen capaces de diferenciar asma alérgica de no alérgica,

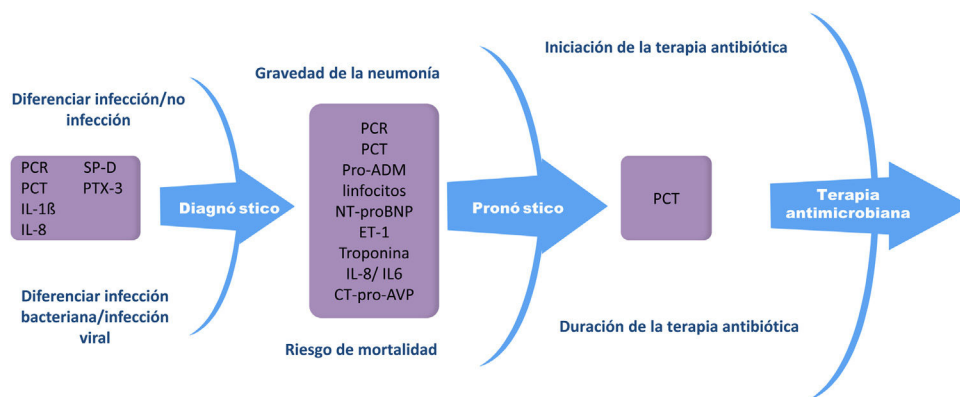
y se han asociado con la gravedad del asma y con el remodelado bronquial<sup>43-47</sup>.

Por separado, estos mediadores no tienen las cualidades del biomarcador ideal, por lo que probablemente el uso de paneles combinados podría mejorar la identificación de endotipos de asma.

### Biomarcadores en neumonía

Los biomarcadores tanto en la neumonía adquirida en la comunidad como en la nosocomial pueden ser utilizados tanto en el diagnóstico<sup>48</sup> como en el tratamiento, dado que ayudan a la diferenciación entre una infección bacteriana o una viral<sup>49-56</sup>; en la identificación y estratificación de pacientes con neumonía grave<sup>57-62</sup>; en la identificación de complicaciones neumónicas<sup>63,64</sup>, y el inicio y finalización del tratamiento antibiótico<sup>53,65-69</sup> (fig. 1). Los biomarcadores aportan información relevante sobre la respuesta del huésped a la infección, así como sobre la actividad patogénica dentro del huésped, todo lo cual puede servir como información relevante junto con los parámetros clínicos en la toma de decisiones.

La procalcitonina (PCT) y la PCR siguen siendo los dos biomarcadores más comúnmente utilizados en la neumonía<sup>52,67,70-72</sup>. En



**Figura 1.** Biomarcadores en la neumonía

PCR: proteína C- reactiva; PCT: procalcitonina; SP-D: proteína del surfactante D; PTX-3: pentraxina3; pro-ADM: pro-adrenomedulina; NT-proBNP: N-terminal péptido natriurético tipo B; ET-1: endotelina-1; CT-pro-AVP: porción C-terminal de pro-arginina-vasopresina.

los últimos años, otros biomarcadores como la proadrenomedulina (pro-ADM)<sup>73,74</sup>, interleukina-6 (IL-6)<sup>75–77</sup>, interleukina-8 (IL-8), N-terminal péptido natriurético tipo B (NT-proBNP)<sup>61,78,79</sup>, porción C terminal de pro-arginina-vasopresina (CT-pro-AVP)<sup>80</sup>, pentraxina 3 (PTX-3)<sup>81,82</sup>, factor de crecimiento fibroblástico-21 (FGF-21)<sup>83</sup>, amiloide A sérico (SAA)<sup>78</sup> y la proteína del surfactante D (SP-D)<sup>84</sup> han sido evaluados, aunque aún son necesarios nuevos estudios para determinar su valor en la neumonía. La principal limitación para la implementación de los biomarcadores en la práctica clínica es la variabilidad de sus niveles, dado que pueden verse influenciados por diferentes factores como el estado inmunológico, la terapia inmunomoduladora, el propio patógeno, la gravedad de la enfermedad y el tiempo de medida del biomarcador con respecto al momento en el que se produce la infección<sup>85</sup>. Existe un elevado nivel de evidencia que sugiere que biomarcadores como PCR y PCT deben de ser considerados como una herramienta de ayuda en la toma de decisiones, y que su valor aumenta cuando son utilizados junto con los parámetros clínicos y los sistemas de puntuación de gravedad<sup>86–89</sup>. A pesar de que siguen existiendo muchos retos pendientes para el futuro en la investigación de los biomarcadores, estos pueden mejorar sustancialmente el manejo de los pacientes con neumonía.

### Biomarcadores en bronquiectasias y fibrosis quística

La fibrosis quística y las bronquiectasias son enfermedades que se caracterizan por una elevada heterogeneidad y complejidad, tanto clínica como biológica, debido a que distintos mecanismos fisiopatológicos intervienen en su gravedad y pronóstico. Por ello, es de gran importancia disponer de biomarcadores que identifiquen fenotipos clínicos y endotipos moleculares de estos pacientes, con la intención de poder administrar tratamientos personalizados y dirigidos<sup>90,91</sup>.

Durante años, el biomarcador más utilizado y más asequible en la práctica clínica de estos pacientes ha sido la coloración del esputo. Este refleja la inflamación pulmonar, principalmente neutrofílica, y se ha utilizado como marcador de mal pronóstico<sup>92</sup>. Hoy en día, sin embargo, y gracias a un gran avance en la investigación, se han publicado múltiples estudios con el fin de encontrar biomarcadores cuantificables en sangre y pulmón con un papel diagnóstico, pronóstico o incluso terapéutico (tabla 2).

Las proteasas pulmonares han sido los biomarcadores más estudiados en ambas enfermedades, por su papel clave en el mantenimiento de la inflamación y del daño pulmonar en estos pacientes<sup>93</sup>. Entre ellos, destaca la neutrófilo elastasa, que ha demostrado ser un potente marcador de pronóstico y gravedad, así como una buena diana terapéutica en pacientes con

bronquiectasias<sup>94,95</sup>. Es importante señalar que los biomarcadores estudiados no solo derivan de la respuesta del huésped frente a la inflamación o la infección bronquial que muchas veces asocian, sino que también pueden actuar como biomarcadores algunas características de la infección como son la carga bacteriana y la disbiosis pulmonar, que se han asociado también a gravedad y respuesta al tratamiento<sup>96,97</sup>.

Finalmente, cabe destacar que, aunque la respuesta inflamatoria en estos pacientes tiene un claro predominio a nivel pulmonar, diversos biomarcadores sanguíneos como la PCR o el TNF- $\alpha$  han demostrado también su relación con el pronóstico de la enfermedad<sup>98</sup>, y su estudio puede ser de gran utilidad, ya que facilitan mucho su aplicación en la práctica clínica habitual.

### Biomarcadores en fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales

Los estudios sobre el descubrimiento de nuevos biomarcadores en la fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales han sido los predominantes en las investigaciones realizadas sobre este grupo de enfermedades en la última década<sup>99–103</sup>. Actualmente, los únicos biomarcadores recomendados en la práctica clínica son las pruebas de función pulmonar (LFT), los hallazgos radiológicos en tomografía computarizada de tórax de alta resolución (HRCT) o el análisis histológico<sup>104,105</sup>. El mayor reto para el futuro en este sentido se basa en encontrar biomarcadores biológicos que ayuden en el diagnóstico y pronóstico de estas enfermedades, dado que el curso de las mismas es muy variable, y en ocasiones supone una gran dificultad poder llegar a un diagnóstico de certeza sin la utilización de pruebas invasivas<sup>106</sup>. Además, no hay que olvidar, que están apareciendo en el mercado nuevas opciones terapéuticas para la IPF<sup>107</sup>, por lo que el desarrollo de biomarcadores que ayuden a evaluar la respuesta a estos tratamientos será de enorme importancia<sup>108,109</sup>.

Están siendo exploradas cuatro áreas de investigación basadas en la patogénesis de la fibrosis pulmonar: disfunción/daño epitelial, expresión de la matriz extracelular, regulación del sistema inmune y genético. En la tabla 3 se observan los biomarcadores más importantes investigados en el área de las enfermedades pulmonares intersticiales. Actualmente, ninguno de estos prometedores biomarcadores han probado tener un valor diagnóstico significativo, dado que no son capaces de diferenciar entre las diferentes enfermedades intersticiales pulmonares, ni presentan tampoco mayor valor pronóstico que las LFT, pero es posible que exista un brillante devenir para estos biomarcadores en futuros estudios, y que finalmente se pueda encontrar el valor de estas moléculas en el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales.

**Tabla 2**  
Principales biomarcadores en bronquiectasias y fibrosis quística y método de detección

Categoría	Biomarcadores	Método de detección
Proteasas	Neutrófilo elastasa	ELISA, ELISA semicuantitativo <i>neutrophil elastase airway test stick</i> – NEATstick
Mucinas	Metaloproteasas MUC5AC y MUC5AB	ELISA
Proteínas y péptidos antimicrobianos	LL-37, SLPI, Lactoferrina, Lisozima	ELISA, cromatografía
Microbiología	Carga bacteriana pulmonar	ELISA
		Cultivo microbiológico (semicuantitativo), qPCR (cuantitativo)
Inflamación sistémica	Disbiosis pulmonar Glóbulos blancos, neutrófilos, plaquetas y velocidad de sedimentación globular PCR, TNF-α	Microbioma (16s ARN) Hemograma, citometría de flujo
		ELISA

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; qPCR: reacción en cadena de polimerasa cuantitativa; SLPI: inhibidor de proteasas leucocitarias; PCR: Proteína C Reactiva; TNF-α: factor de necrosis tumoral alpha.

**Tabla 3**  
Principales biomarcadores serológicos en fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares intersticiales

Biomarcadores de fibrosis pulmonar			
Daño epitelial	Matriz extracelular	Sistema inmune	Genética
KL6, SP-A, SP-D, CC16, YKL40	MMP1, MMP7, LOXL2	CCL18, IL-6, Osteopontina	Polimorfismos MUC5B, alteraciones telómeros

KL6: Krebs von den Lungen-6; SP-A: proteína del surfactante A; SP-D: proteína del surfactante D; CCL16: ligando de quimioquina 16; YKL40: proteína quitinasa-3-similar-1; MMP-1: matriz metaloproteinasas 1; MMP-7: matriz metaloproteinasas 7; LOXL2: lisil oxidasa-homólogo 2; CCL18: ligando de quimioquina 18; IL-6: interleucina 6; MUC5B: mucina 5B.

### Biomarcadores en tromboembolia pulmonar

En la tromboembolia de pulmón (TEP), los biomarcadores sanguíneos permiten optimizar su manejo diagnóstico-terapéutico (fig. 2).

El dímero D tiene utilidad diagnóstica en la TEP por su alto valor predictivo negativo, que permite excluir el diagnóstico en pacientes con probabilidad clínica baja o moderada de TEP, o TEP clínicamente improbable<sup>110-114</sup>. Además, en el seguimiento, los niveles elevados de dímero D se asocian a un mayor riesgo de recurrencia trombótica tras suspender la anticoagulación<sup>115-117</sup>. También resultó de utilidad para excluir TEP en pacientes con neumonía por COVID-19, aunque con puntos de corte de dímero D diferentes a los utilizados en la práctica clínica habitual con pacientes sin infección por SARS-CoV-2<sup>118</sup>.

Diversos biomarcadores sanguíneos presentan utilidad pronóstica, y combinados con parámetros clínicos y de imagen permiten estratificar el riesgo<sup>110,112</sup>. Los efectos deletéreos de la TEP sobre el ventrículo derecho (VD) son determinantes en el pronóstico durante la fase aguda. Entre los marcadores de daño miocárdico destacan las troponinas cardíacas y la proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos (H-FABP)<sup>119-122</sup>. Los principales biomarcadores sanguíneos de disfunción VD son el péptido natriurético tipo B (BNP) y su fragmento amino-terminal (nT-proBNP). Estos biomarcadores cardíacos son particularmente útiles por su capacidad para excluir una evolución precoz desfavorable<sup>123,124</sup>. La adición de otros biomarcadores pronósticos, como la copeptina<sup>125</sup>, el lactato<sup>126</sup>, la creatinina sérica<sup>127</sup>, el sodio plasmático<sup>128</sup>, la cistatina C y la lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos<sup>129</sup>, podrían ayudar a predecir mejor el pronóstico de pacientes con TEP aguda. Algunos parámetros analíticos rutinarios se han asociado a un mayor riesgo de neoplasia maligna oculta al diagnóstico de la TEP, incluyendo la presencia de anemia, el recuento elevado de plaquetas y leucocitos, y los niveles de dímero D superiores a 4.000 ng/mL<sup>130-133</sup>.

Finalmente, otros biomarcadores sanguíneos en investigación podrían resultar útiles en la TEP: determinados marcadores inflamatorios (IL-6)<sup>134</sup> y relaciones

neutrófilo-linfocito, plaqueta-linfocito<sup>135</sup> y linfocito-monocito<sup>136</sup>, el factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15)<sup>137</sup>, la región media de la proadrenomedulina<sup>138</sup>, determinados micro-ARNs circulantes<sup>139-141</sup> y el microbioma<sup>142</sup>.

### Biomarcadores en hipertensión pulmonar

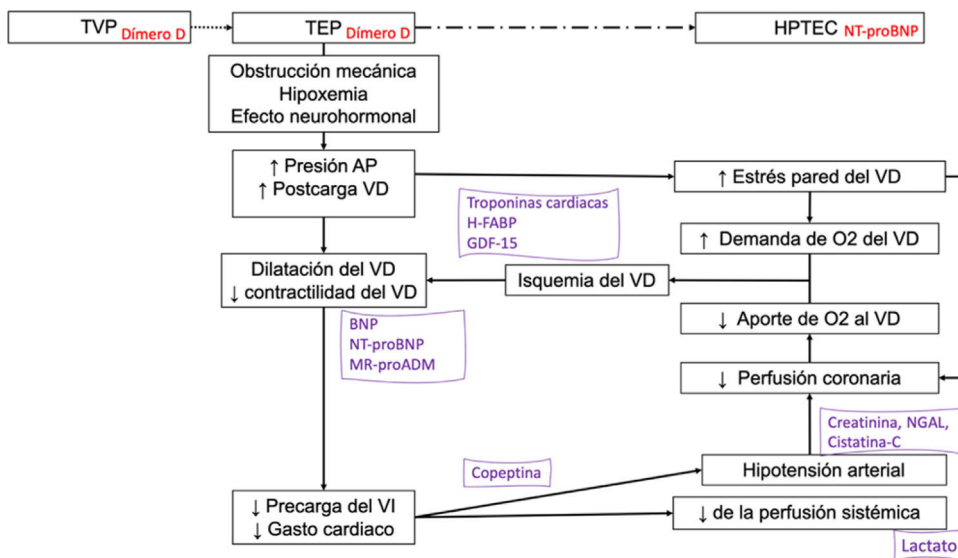
El pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) viene determinado por la interacción fisiopatológica entre el ritmo de progresión de los cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar y la respuesta adaptativa del ventrículo derecho (VD). Los mecanismos fisiopatológicos de la HAP incluyen: la vasoconstricción, la proliferación del músculo liso, la inflamación, la apoptosis endotelial, la proliferación endotelial resistente a la apoptosis, la fibrosis, la trombosis *in situ* y, finalmente, lesiones plexiformes, que son una proliferación de células endoteliales que parecen tener un origen monoclonal<sup>143,144</sup>.

Cada vez se ha descrito un mayor número de biomarcadores de la HAP que puedan ser de utilidad para establecer el pronóstico como marcadores de disfunción y lesión miocárdica, inflamación, disfunción y proliferación vascular, coagulación y actividad plaquetaria, hipoxia y daño tisular<sup>145-150</sup> (tabla 4).

### Biomarcadores en cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón (CP) es la causa más frecuente de mortalidad por cáncer<sup>151</sup>. Se han identificado diversos biomarcadores, desde algunos fácilmente disponibles como la albúmina sérica o el recuento plaquetario<sup>152,153</sup>, hasta otros de obtención más compleja como mutaciones genéticas o el estudio del microbioma de la vía aérea<sup>154-156</sup>.

En los pacientes con CP no microcítico con lesiones genéticas específicas, la terapia dirigida adecuadamente mejora los resultados del tratamiento, en comparación con la quimioterapia estándar. Resulta relevante determinar alteraciones moleculares diana del receptor de factores de crecimiento epidérmico (EGFR), linfoma quinasa anaplásico (ALK), proto-oncogen 1 (ROS 1), proto-oncogen B-Raf (BRAF), receptor de tirosin quinasa (NTRK) y puntos de control



**Figura 2.** Biomarcadores en la fisiopatogenia de la tromboembolia pulmonar aguda. Los biomarcadores son posicionados en el esquema de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico que expresan y según la utilidad diagnóstica (en rojo) o pronóstica (en morado).

AP: arteria pulmonar; BNP: péptido natriurético tipo B; H-FABP: proteína ligadora de ácidos grasos cardiacos; GDF-15: factor de diferenciación de crecimiento 15; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; LMR: relación linfocito-monocito; MR-proADM: región media de la proadrenomedulina; NGAL: lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos; NLR: relación neutrófilo-linfocito; NT-proBNP: fragmento amino-terminal del proBNP; O2: oxígeno; PLR: relación plaqueta-linfocito; pO2: presión arterial de oxígeno; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

**Tabla 4**  
Utilidad de algunos biomarcadores en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar

1. Identificar población de pacientes en riesgo de hipertensión arterial pulmonar (PE Esclerosis Sistémica): NT-proBNP, UA, PIM-147.
2. Progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento: BNP, NT-proBNP, ET-1, Ang-2, ADM, PaCO2.
3. Identificar pacientes en insuficiencia cardiaca derecha: BNP, NT-proBNP, Tnl, OPN.
4. Pronóstico en HAP: BNP, NT-proBNP, TnT, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, PCR, OPN, ADMA, vWF, PaCO2, UA, función renal, Na, coceptina, bilirubina.

ADM: adrenomedulina; ADMA: dimetilarginina asimétrica. Ang: angiotensina; ANP: péptido natriurético atrial; BNP: péptido natriurético cerebral; BUN: nitrógeno de urea en sangre; CRP: proteína C reactiva; CysC: cystatin C; ET-1: endotelina 1; GDF-15: factor de diferenciación del crecimiento 15; H-FABP: heart-type fatty binding protein; IL: interleukin; MiRNA: microRNA; MPV: volumen plaquetario medio; Na: sodio; NT-proBNP: N-terminal propeptido natriurético cerebral; OPN: osteopontin; PIM-1: *provirus integration site for Moloney murine leukemia virus*; PLC: contaje de plaquetas; Tnl: troponina I; TnT: troponina T; UA: ácido úrico; VSMCs: *vascular smooth muscle cells*; vWF: Factor von Willebrand.

inmunitario programados de muerte celular-1 (PD-1) y/o muerte celular programada-1 ligando (PD-L1), así como carga mutacional tumoral<sup>157,158</sup>. El número de biomarcadores de tratamiento está aumentando, por lo que en las formas avanzadas no solo se incluyen aquellos asociados con medicamentos aprobados, sino también con otros fármacos en investigación. Hemos de tener en cuenta que existen datos procedentes de *next generation sequencing* (NGS), en los que se pueden apreciar cambios y nuevos biomarcadores con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Además, cada vez existen más avances en la aplicación de biomarcadores en combinación con modelos clínicos en la selección de los pacientes susceptibles de entrar en un programa de cribado y en el manejo de los nódulos pulmonares incidentales. Existen resultados prometedores con varios biomarcadores explorados en sangre y otros fluidos<sup>159–167</sup>. Varios paneles de biomarcadores multianalíticos están disponibles y han mostrado rendimiento en la clasificación de nódulos pulmonares indeterminados<sup>164–167</sup>. Sin embargo, estos paneles deben utilizarse en un contexto clínico adecuado y precisan una validación más amplia.

**Biomarcadores en el derrame pleural**

El análisis del líquido pleural (LP) permite orientar el diagnóstico etiológico del derrame pleural (DP) de forma rápida e incruenta al estudiar los diferentes biomarcadores. En el caso de la insuficiencia cardiaca, el NT-proBNP<sup>168</sup> en LP presenta una alta sensibilidad a la hora de establecer la causa, sobre todo en aquellas situaciones en las que no se cumplen los criterios de Light. En lo que se refiere a los derrames pleurales infecciosos, no existe un biomarcador tan eficaz como el pH o la glucosa que nos permita tomar decisiones en el manejo del derrame pleural paraneumónico (DPPN)<sup>169</sup>. En DP secundario a tuberculosis, se han estudiado multitud de biomarcadores, pero la adenosindeaminasa (ADA)<sup>170</sup> continúa siendo el más sensible para distinguir el derrame pleural tuberculoso (DPTB) cuando sus niveles son mayores a 35 UI/L. En el caso del derrame pleural maligno (DPM) han sido muchos los biomarcadores estudiados, aunque hasta la fecha es necesario el estudio citohistológico para confirmar la etiología maligna del DP. Algunos de estos biomarcadores nos permiten clasificar inicialmente la etiología del DP, siendo la calprotectina<sup>171</sup> el más eficaz para distinguirlo de los DP benignos. Otros marcadores tumorales validados en plasma, como el CEA o CA15.3, nos permiten orientar el origen del DPM. Un caso particular lo constituyen los nuevos biomarcadores moleculares, que permiten definir dianas terapéuticas e individualizar el tratamiento del CP; estos son, por ejemplo, el EGFR, PDL1, ROS1 o ALK<sup>172</sup>. Su determinación en LP resulta ser igualmente eficaz que en tejido tumoral, evitando así la realización de técnicas invasivas.

**Biomarcadores en apnea del sueño**

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio caracterizado por la oclusión total o parcial de la vía aérea durante el sueño, que provoca fragmentación del mismo, cambios en la presión intratorácica y episodios de hipoxia-reoxigenación. Estos eventos ocurren de forma repetida durante el sueño e inducen la activación de mecanismos intermedios que se relacionan con consecuencias fisiopatológicas de la AOS, tales como activación simpática, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, estrés oxidativo, inflamación y disregulación metabólica. Se ha estimado

que entre un 35 y 40% de la variabilidad en la manifestación de esta enfermedad es atribuible a factores genéticos<sup>173</sup>. Se ha postulado que variantes genéticas asociadas con la estructura craneofacial, la distribución de la grasa corporal y el control neuronal de los músculos de las vías respiratorias superiores, contribuirían en la manifestación de distintos fenotipos de la AOS.

Numerosos estudios han explorado la utilidad de distintos biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la AOS. En adultos, el análisis combinado de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la PCR y la eritropoyetina (EPO) ha mostrado su utilidad para el *screening* de la AOS<sup>174</sup>. Además, IL-6 e IL-10 detectados en muestras de sangre han demostrado ser biomarcadores robustos para el diagnóstico de esta enfermedad<sup>175</sup>. Asimismo, los micro-ARNs han surgido recientemente como candidatos potenciales a biomarcadores para el diagnóstico<sup>176,177</sup> y predicción de respuesta al tratamiento con CPAP en pacientes con hipertensión resistente y AOS<sup>178</sup>. En población infantil, la combinación de calicreína-1, uromodulina, urocortina-3 y orosomucoide-1 evaluadas en muestras de orina demostró una precisión diagnóstica excelente<sup>179</sup>. También, el análisis de neurotransmisores en orina demostró su utilidad como biomarcadores para el diagnóstico de la AOS<sup>180</sup>.

Se han identificado biomarcadores relacionados con los procesos fisiopatológicos de la AOS, principalmente aquellos asociados a activación simpática (catecolaminas)<sup>180</sup>, disfunción endotelial (óxido nítrico y moléculas de adhesión tales como proteínas de adhesión celular vascular y de adhesión intercelular<sup>181,182</sup>, hipercoagulabilidad<sup>183,184</sup>, estrés oxidativo (ROS, isoprostano<sup>185</sup>, malondialdehído)<sup>186</sup>, inflamación<sup>187</sup> (HIF-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y disregulación metabólica. Recientemente, se ha sugerido que la AOS se asocia con una mayor prevalencia, incidencia y mortalidad del cáncer. Así, la AOS se relaciona con niveles circulantes elevados de VCAM-1, que podrían indicar su contribución a la tumorigénesis a través de la adhesión basada en integrinas<sup>188</sup>. También se ha informado del papel del PD-L1 soluble como potencial biomarcador de agresividad y metástasis en pacientes con melanoma cutáneo y AOS<sup>189</sup>.

### Biomarcadores en enfermedades sistémicas con repercusión pulmonar

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una de las principales causas de morbimortalidad en las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Dentro de este grupo es especialmente frecuente en la artritis reumatoide (AR), la esclerosis sistémica (ES) y en las miopatías<sup>190</sup>.

Los autoanticuerpos séricos son actualmente los únicos biomarcadores disponibles en la práctica clínica para el diagnóstico y la clasificación de las EAS<sup>191</sup>. Los anticuerpos anti-Scl-70 / antitopoisomerasa I, anti U3-RNP y anti Th/To pueden identificar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar ES-EPID<sup>192</sup>.

En la AR, la edad avanzada, género masculino, antecedentes de tabaquismo y seropositividad al factor reumatoide (FR) o del anticuerpo del péptido citrulinado cíclico (ACPA) son factores de riesgo para EPID. También otros anticuerpos contra proteínas carbamílicas y anticuerpos contra las peptidil arginina deaminasas (anti-PAD)<sup>193</sup>.

La silicosis también se ha relacionado con una mayor incidencia de enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas<sup>194</sup>.

Entre las miopatías se pueden detectar varios anticuerpos con mayor predisposición a desarrollar EPID. Es el caso de ARN sintetasas de transferencia anti-aminoácido (antisintetasas) y anti-CADM-140 (MDA5/IFIH1). En los pacientes antisintetasa positivo, la EPID se manifiesta de forma subaguda y es especialmente agresiva en el caso de la miopatía MDA5<sup>195</sup>.

**Tabla 5**

Posibles biomarcadores séricos relacionados con la progresión de EPID asociada a enfermedades sistémicas

Enfermedad sistémica	Biomarcadores
Esclerosis sistémica	- Anti - topoisomerasa - 1 Ab (Scl - 70) - Anti - U11 / U12 RNP Ab - Patrón de tinción de Ab nucleolar antinuclear (indica anti-Th / To, U3 RNP) - Proteína C-reactiva - IL-6 e IL-10 - CCL2 (MCP - 1), CXCL4, CCL18 - KL-6 - SP-D
Artritis reumatoide	- Factor reumatoide - ACPA, anti-PAD y anti-carbamílicos - HLA-DRB1 - MMP-7 - KL6 - PARC - SP-D - Proteína inducible por interferón- $\gamma$ 10 (IP-10 CXCL10)
Dermato/polimiositis	- ARN sintetasas de transferencia anti-aminoácido (anti-sintetasas) - Anti-CADM-140 (MDA5 / IFIH1) - Ferritina - PCR - KL6
Síndrome sjögren	- Anticuerpos anti-Ro 52/SS-A - KL6
Lupus eritematoso sistémico	- Proteína angiopoyentina 2 (Angpt2) - Antígenos nucleares extraíbles (ENA)

IL-6: interleukina 6; IL-10: interleukina 10; CCL: ligando de quimioquina; MCP1: proteína quimioatrayente de monocitos 1; CXCL4: ligando de quimioquina 4; KL6: Krebs von den Lungen-6; SP-D: proteína del surfactante D; ACPA: anticuerpos anti-citrulina; PAD: peptidil arginina deaminasa; MMP-7: matrix metaloproteinasa 7; PARC: quimioquina pulmonar y regulada por activación; IFIH1: interferón inducido con helicasa C Dominio 1 (*Interferon Induced With Helicase C Domain 1*); CADM: dermatomiositis amiofática (*clinically amyopathic dermatomyositis*); MDA5: proteína 5 asociada a diferenciación de melanoma; ARN: ácido ribonucleico; PCR: proteína C reactiva.

En los últimos años se han producido avances en la búsqueda de otros biomarcadores diferentes a los autoanticuerpos como proteínas secretadas por las células epiteliales alveolares, las citocinas inflamatorias y las quimiocinas. IL-6, IL-8, IL-10, CCL2, CXCL10, CX3CL1, factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2) y factor de crecimiento endotelial vascular, KL-6 y SP-D se han asociado a presencia o progresión de la EPID en diferentes EAS<sup>196,197</sup> (tabla 5)

### Conclusiones

La práctica de una medicina de precisión que consiga un tratamiento personalizado pasa, sin lugar a dudas, por el descubrimiento de marcadores, especialmente biológicos. Estos marcadores deben ser idealmente fáciles de implementar en la práctica clínica, fáciles de interpretar, baratos, sensibles y específicos para una determinada enfermedad (en este caso del ámbito neumológico), y que cumplan una función diagnóstica, pronóstica y/o de identificación de respuesta al tratamiento. Aunque la evolución científica en el descubrimiento de estos biomarcadores es muy dispar, según la enfermedad pulmonar de la que se trate, en los últimos años este tema ha despertado un interés importante, lo que hace presagiar que en un futuro no muy lejano seremos capaces de encontrar algunos de estos biomarcadores biológicos que nos ayudarán a encontrar homogeneidad en la heterogeneidad que hoy aún gobierna en gran parte de las enfermedades del sistema respiratorio.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito declaran no tener ningún conflicto de interés relativo al mismo.

## Bibliografía

- FitzGerald GA. Measure for Measure: Biomarker standards and transparency. *Sci Transl Med*. 2016;8:343fs10.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers Endpoints, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2016.
- Anaya JM, Duarte-Rey C, Sarmiento-Monroy JC, Bardey D, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. Personalized medicine Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2016;15:833–42.
- Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018;243:213–21.
- Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;76:9.23.1–17.
- Novelli G, Ciccacci C, Borgiani P, Papaluca Amati M, Abadie E. Genetic tests and genomic biomarkers: regulation, qualification and validation. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2018;5:149–54.
- Frantzi M, Bhat A, Latosinska A. Clinical proteomic biomarkers: relevant issues on study design & technical considerations in biomarker development. *Clin Transl Med*. 2014;3:7.
- Marchand CR, Farshidfar F, Rattner J, Bathe OF. A Framework for Development of Useful Metabolomic Biomarkers and Their Effective Knowledge Translation. *Metabolites*. 2018;8:59.
- García-Giménez JL, Seco-Cervera M, Tollefsbol TO, Romá-Mateo C, Peiró-Chova L, Lapunzina P, et al. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54(7–8):529–50.
- Insel TR. Digital Phenotyping: Technology for a New Science of Behavior. *JAMA*. 2017;318:1215–6.
- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:61–9.
- Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, di Lorenzo VAP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2019;74:439–46.
- Thomsen M, Ingebrigtsen TS, Marott JL, Dahl M, Lange P, Vestbo J, et al. Inflammatory Biomarkers and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2013;309:2353.
- Park HY, Churg A, Wright JL, Li Y, Tam S, Man SFP, et al. Club cell protein 16 and disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1413–9.
- Guerra S, Halonen M, Vasquez MM, Spangenberg A, Stern DA, Morgan WJ, et al. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan: A prospective study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:613–20.
- Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1195–204.
- Martínez-Gestoso S, García-Sanz MT, Calvo-Álvarez U, Doval-Oubiña L, Camba-Matos S, Salgado FJ, et al. Variability of blood eosinophil count and prognosis of COPD exacerbations. *Ann Med*. 2021;53:1152–8.
- Matamala N, Lara B, Gómez-Mariano G, Martínez S, Vázquez-Domínguez I, Otero-Sobrino Á, et al. miR-320c Regulates SERPINA1 Expression and Is Induced in Patients With Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2020;S0300–2896, 30084–3.
- García-Valero J, Olloquequi J, Rodríguez E, Martín-Satué M, Teixidó L, Ferrer J. Decreased Expression of EC-SOD and Fibulin-5 in Alveolar Walls of Lungs From COPD Patients. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2021;S0300–2896:00016–8.
- Rosas-Alonso R, Galera R, Sánchez-Pascuala JJ, Casitas R, Burdiel M, Martínez-Cerón E, et al. Hypermethylation of Anti-oncogenic MicroRNA 7 is Increased in Emphysema Patients. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2020;56:506–13.
- Bafadhel M, Peterson S, de Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomized trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6:117–26.
- Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ, Marshall IJ, McDonnell L, Prasad V, et al. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2020;21:3.
- Miravittles M, Monteagudo M, Soltseva I, Alcázar B. Blood Eosinophil Counts and Their Variability and Risk of Exacerbations in COPD: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:13–20.
- Golpe R, Dacal D, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Pérez-de-Llano LA. Plasma Eosinophil Count and Patient-Centered Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real-Life Clinical Practice. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:129–30.
- Golpe R, Dacal D, Sanjuán-López P, Martín-Robles I, Pérez-de-Llano LA. Plasma Eosinophil Count and Patient-Centered Events in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Real-Life Clinical Practice. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:129–30.
- Soler-Cataluña JJ, Novella L, Soler C, Nieto ML, Esteban V, Sánchez-Toril F, et al. Clinical Characteristics and Risk of Exacerbations Associated With Different Diagnostic Criteria of Asthma-COPD Overlap. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:282–90.
- Díaz López JM, Giran González B, Alcázar-Navarrete B. Medicina personalizada en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿cómo de cerca estamos? *Arch Bronconeumol*. 2020;56:420–1.
- Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. GesEPOC 2021: One More Step Towards Personalized Treatment of COPD. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:9–10.
- Plaza V, Blanco M, García G, Korta J, Molina J, Quirce S. Highlights of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA), version 5.0. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2021;57:11–2.
- Alexis NE. Biomarker sampling of the airways in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:46–52.
- Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74:1835–51.
- García Ródenas MM, Fernández-Aracil C, Marco de la Calle FM. Might basophils be a reliable biomarker in severe asthma? *Arch Bronconeumol*. 2021;57:79–80.
- Seys SF. Role of sputum biomarkers in the management of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:34–40.
- Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70:115–20.
- Aritsmendi E, Picado Vallés C. Current Role of Biomarkers in Severe Uncontrolled Asthma. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:347–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbr.2019.08.016>.
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:51–64.
- Mallah N, Rodríguez-Segade S, Gonzalez-Barcala FJ, Takkouche B. Blood eosinophil count as predictor of asthma exacerbation. A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:465–78.
- Gonzalez-Barcala FJ, San-Jose ME, Nieto-Fontarigo JJ, Carreira JM, Calvo-Alvarez U, Cruz MJ, et al. Association between blood eosinophil count with asthma hospital readmissions. *Eur J Intern Med*. 2018;53:34–9.
- Andújar-Espinosa R, Salinero-González L. Vitamin D Supplementation: A Treatment With Possible Benefits in Asthma. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2021;S0300–2896, 00027–2.
- Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohner P, Staatz A, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir Med*. 2012;106:1494–500.
- Ojanguren I, Plaza VV. FeNO for Asthma Diagnosis in Adults: More Lights Than Shadows. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:85–6.
- Yang D, Huang T, Liu B, Du Z, Liu C. Dupilumab in patients with uncontrolled asthma: type 2 biomarkers might be predictors of therapeutic efficacy. *J Asthma*. 2020;57:79–81.
- Vázquez-Mera S, Pichel JG, Salgado FJ. Involvement of IGF Proteins in Severe Allergic Asthma: New Roles for Old Players. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2021;S0300–2896, 00094–6.
- Nieto-Fontarigo JJ, Salgado FJ, San-José ME, Cruz MJ, Casas-Fernández A, Gómez-Conde MJ, et al. The CD14 (-159 C/T) SNP is associated with sCD14 levels and allergic asthma, but not with CD14 expression on monocytes. *Sci Rep*. 2018;8:4147.
- Nieto-Fontarigo JJ, Salgado FJ, San-José ME, Cruz MJ, Valdés L, Pérez-Díaz A, et al. Expansion of different subpopulations of CD26-/low T cells in allergic and non-allergic asthmatics. *Sci Rep*. 2019;9:7556.
- Nieto-Fontarigo JJ, González-Barcala FJ, Andrade-Bulos LJ, San-José ME, Cruz MJ, Valdés-Cuadrado L, et al. iTRAQ-based proteomic analysis reveals potential serum biomarkers of allergic and nonallergic asthma. *Allergy*. 2020;75:3171–80.
- Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, Soccio P, Quarato CMI, Cotugno G, et al. Searching for Inflammatory and Oxidative Stress Markers Capable of Clustering Severe Asthma. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2021;57:338–44.
- Spoto S, Legramante JM, Minieri M, Fogolari M, Terrinoni A, Valeriani E, et al. How biomarkers can improve pneumonia diagnosis and prognosis: procalcitonin and mid-regional-pro-adrenomedullin. *Biomark Med*. 2020;14:549–62.
- Julián-Jiménez A, González Del Castillo J, Candel FJ. Usefulness and prognostic value of biomarkers in patients with community-acquired pneumonia in the emergency department. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:501–10.
- Almirall J, Bolívar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balanzó X, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;125:1335–42.
- Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med*. 2004;116:529–35.
- Self WH, Balk RA, Grijalva CG, Williams DJ, Zhu Y, Anderson EJ, et al. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2017;65:183–90.



53. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to distinguish viral from bacterial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;70:538–42.
54. Wu MH, Lin CC, Huang SL, Shih HM, Wang CC, Lee CC, et al. Can procalcitonin tests aid in identifying bacterial infections associated with influenza pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:349–55.
55. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:556–8.
56. Andersen SB, Baunbæk Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis (London)*. 2017;49:251–60.
57. Masiá M, Gutiérrez F, Shum C, Padilla S, Navarro JC, Flores E, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest*. 2005;128:2223–9.
58. Krüger S, Ewig S, Marre R, Papassotiropoulos J, Richter K, von Baum H, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31:349–55.
59. Ramírez P, Ferrer M, Martí V, Reyes S, Martínez R, Menéndez R, et al. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2011;39:2211–7.
60. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, Woodworth A, Balk RA, Fakhran S, et al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2016;150:819–28.
61. Seo H, Cha S-I, Shin K-M, Lim J-K, Choi S-H, Lee Y-H, et al. Clinical Impact of N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide on Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia. *Am J Med Sci*. 2020;360:383–91.
62. Ceccato A, Panagiotarakou M, Ranzani OT, Martín-Fernandez M, Almansa-Mora R, Gabarrus A, et al. Lymphocytopenia as a Predictor of Mortality in Patients with ICU-Acquired Pneumonia. *J Clin Med*. 2019;8:843.
63. Menéndez R, Méndez R, Aldás I, Reyes S, Gonzalez-Jimenez P, España PP, et al. Community-Acquired Pneumonia Patients at Risk for Early and Long-term Cardiovascular Events Are Identified by Cardiac Biomarkers. *Chest*. 2019;156:1080–91.
64. Putot A, Bouhey E, Tetu J, Barben J, Timsit E, Putot S, et al. Troponin Elevation in Older Patients with Acute Pneumonia: Frequency and Prognostic Value. *J Clin Med*. 2020;9:3623.
65. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD007498.
66. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:102.
67. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg R-P, Hoepfer MM, Welte T, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection*. 2021;49:935–43.
68. Branche A, Neeser O, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:130–5.
69. Bartoletti M, Antonelli M, Bruno Blasi FA, Casagrande I, Chieriegato A, Fumagalli R, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy: an expert consensus. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:1223–9.
70. Pfister R, Kochanek M, Leygeber T, Brun-Buisson C, Cuquemelle E, Benevides Machado M, et al. Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:R44.
71. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJZ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36:166–71.
72. Cillóniz C, Torres A, Garcia-Vidal C, Moreno-García E, Amaro R, Soler N, et al. The Value of C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:79–82.
73. España PP, Capelastegui A, Mar C, Bilbao A, Quintana JM, Diez R, et al. Performance of pro-adrenomedullin for identifying adverse outcomes in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2015;70:457–66.
74. Legramante JM, Mastropasqua M, Susi B, Porzio O, Mazza M, Miranda Agrippino G, et al. Prognostic performance of MR-pro-adrenomedullin in patients with community acquired pneumonia in the Emergency Department compared to clinical severity scores PSI and CURB. *PLoS One*. 2017;12:e0187702.
75. Burgmeijer EH, Duijkers R, Lutter R, Bonten MJM, Schweitzer VA, Boersma WG. Plasma cytokine profile on admission related to aetiology in community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2019;13:605–13.
76. Andrijevic I, Matijasevic J, Andrijevic L, Kovacevic T, Zaric B. Interleukin-6 and procalcitonin as biomarkers in mortality prediction of hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Ann Thorac Med*. 2014;9:162–7.
77. Fernandes CD, Arriaga MB, Costa MCM, Costa MCM, Costa MHM, Vinhaes CL, et al. Host Inflammatory Biomarkers of Disease Severity in Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:ofz520.
78. Guo M, Cao X, Shen B, Geng X, Chen R, Gong S, et al. The Predictive Value of NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide for Risk of Pneumonia in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Blood Purif*. 2020;49:348–55.
79. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2006;28:144–50.
80. Krüger S, Ewig S, Kunde J, Hartmann O, Suttrop N, Welte T, et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin for predicting short-term and long-term survival in community-acquired pneumonia: results from the German Competence Network CAPNETZ. *Thorax*. 2010;65:208–14.
81. Tekerek NU, Akyildiz BN, Ercal BD, Muhtaroglu S. New Biomarkers to Diagnose Ventilator Associated Pneumonia: Pentraxin 3 and Surfactant Protein D. *Indian J Pediatr*. 2018;85:426–32.
82. Song J, Park DW, Moon S, Cho H-J, Park JH, Seok H, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2019;19:968.
83. Ebrahimi F, Wolfenbittel C, Blum CA, Baumgartner C, Mueller B, Schuetz P, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of two randomised controlled trials. *Eur Respir J*. 2019;53:1800973.
84. Prendki V, Malézieux-Picard A, Azurmendi L, Sanchez J-C, Vuilleumier N, Carballo S, et al. Accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, serum amyloid A and neopterin for low-dose CT-scan confirmed pneumonia in elderly patients: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15:e0239606.
85. Raess N, Schuetz P, Cesana-Nigro N, Winzeler B, Urwyler SA, Schaedelin S, et al. Influence of Prednisone on Inflammatory Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Pharmacol*. 2021;61:1406–14.
86. Kim MW, Lim JY, Oh SH. Mortality prediction using serum biomarkers and various clinical risk scales in community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017;77:486–92.
87. Zhou H, Guo S, Lan T, Ma S, Zhang F, Zhao Z. Risk stratification and prediction value of procalcitonin and clinical severity scores for community-acquired pneumonia in ED. *Am J Emerg Med*. 2018;36:2155–60.
88. Cury VF, Antoniazzi LQ, Oliveira PHKde, Borelli WV, Cunha SVda, Frison GC, et al. Developing the Pneumonia-Optimized Ratio for Community-acquired pneumonia: An easy, inexpensive and accurate prognostic biomarker. *PLoS One*. 2021;16:e0248897.
89. Alan M, Grolimund E, Kutz A, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, et al. Clinical risk scores and blood biomarkers as predictors of long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia: a 6-year prospective follow-up study. *J Intern Med*. 2015;278:174–84.
90. Martínez-García MA, Oliveira C, Máiz L, Girón RM, Prados C, De la Rosa D, et al. Bronchiectasis: A Complex Heterogeneous Disease. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:427–33.
91. Agustí A, Bafadhel M, Beasley R, Bel EH, Faner R, Gibson PG, et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J*. 2017;50:1701655.
92. Stockley RA, Bayley D, Hill SL, Hill AT, Crooks S, Campbell EJ. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. *Thorax*. 2001;56:366–72.
93. McKelvey MC, Brown R, Ryan S, Mall MA, Weldon S, Taggart CC. Proteases Mucus, and Mucosal Immunity in Chronic Lung Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5018.
94. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrer E, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1384–93.
95. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, Loebinger MR, Blasi F, Sibila O, et al. Phase 2 Trial of the DPP-1 Inhibitor Brensocatib in Bronchiectasis. *N Engl J Med*. 2020;383:2127–37.
96. Sibila O, Laserna E, Shoemark A, Keir HR, Finch S, Rodrigo-Troyano A, et al. Airway bacterial load and inhaled antibiotic response in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;33–41.
97. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: Current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*. 2017;49:1602086.
98. Posadas T, Oscullo G, Zaldivar E, Villa C, Dobarganes Y, Girón R, et al. C-Reactive Protein Concentration in Steady-State Bronchiectasis: Prognostic Value of Future Severe Exacerbations Data From the Spanish Registry of Bronchiectasis (RIBRON). *Arch Bronconeumol*. 2021;57:21–7.
99. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2014;307:L681–91.
100. Sellarés J, Molina-Molina M. Biomarcadores séricos en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:349–50.
101. Spagnolo P, Tzouveleki A, Maher TM. Personalized medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: facts and promises. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:470–8.
102. Adegunsoye A, Rekha V, Noth I. Integrating genomics into management of fibrotic interstitial lung disease. *Chest*. 2019;155:1026–40.
103. Guo L, Yang Y, Liu F, Jiang C, Yang Y, Pu H, et al. Clinical Research on Prognostic Evaluation of Subjects With IPF by Peripheral Blood Biomarkers Quantitative Imaging Characteristics and Pulmonary Function Parameters. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:365–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2019.08.020>.
104. Bermudo G, Suarez-Cuartin G, Rivera-Ortega P, Rodriguez-Portal JA, Saulea J, Nuñez B, et al. Different Faces of Idiopathic Pulmonary Fibrosis With Preserved Forced Vital Capacity. *Arch Bronconeumol*. 2021;S0300–2896:00116–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.018>.
105. Castillo Villegas D, Barril S, Giner J, Millan-Billi P, Rodrigo-Troyano A, Merino JL, et al. Study of Diffuse Interstitial Lung Disease With the

- Analysis of Volatile Particles in Exhaled Air. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;S0300-2896:00112-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.014>.
106. Castillo D, Sánchez-Font A, Pajares V, Franquet T, Llatjós R, Sansano I, et al. A Multidisciplinary Proposal for a Diagnostic Algorithm in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The Role of Transbronchial Cryobiopsy. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:99-105.
  107. Molina-Molina M. The Future of Pharmacological Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:642-7.
  108. Salvador-Corres I, Quirant-Sánchez B, Teniente-Serra A, Centeno C, Moreno A, Rodríguez-Pons L, et al. Detection of Autoantibodies in Bronchoalveolar Lavage in Patients with Diffuse Interstitial Lung Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57:351-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.020>.
  109. Lopez-Lopez L, Cabrera Cesar E, Lara E, Hidalgo-San Juan MV, Parrado C, Martín-Montañez E, et al. Pro-fibrotic Factors as Potential Biomarkers of Anti-fibrotic Drug Therapy in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:231-3.
  110. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54:1901647.
  111. Ceriani E, Combescurre C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:957-70.
  112. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Multidisciplinary Consensus for the Management of Pulmonary Thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2021;S0300-2896:00056-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.031>.
  113. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost*. 2009;101:886-92.
  114. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117-24.
  115. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121:1630-6.
  116. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012;10:1019-25.
  117. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:j1065.
  118. Rodríguez-Sevilla JJ, Rodó-Pin A, Espallargas I, Villar-García J, Molina L, Pérez Terán P, et al. Pulmonary Embolism in Patients With Covid-19 Pneumonia: The Utility of D-dimer. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56:758-9.
  119. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung*. 2015;44:327-34.
  120. Kaerberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2015;45:1323-31.
  121. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2007;116:427-33.
  122. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2150-7.
  123. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107:1576-8.
  124. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:425-30.
  125. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jiménez D, Wyzgał A, Barrios D, Ciurzyński M, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J*. 2018;51:1702037.
  126. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:96-104.
  127. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzyński M, Konstantinides S, et al. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2019;119:140-8.
  128. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;227:251-6.
  129. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlińska M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart*. 2012;98:1221-8.
  130. Robin P, Le Roux PY, Tromeur C, Planquette B, Prévot-Bitot N, Lavigne C, et al. Risk factors of occult malignancy in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2017;159:48-51.
  131. Han D, ó Hartaigh B, Lee JH, Cho IJ, Shim CY, Chang HJ, et al. Impact of D-Dimer for Prediction of Incident Occult Cancer in Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *PLoS One*. 2016;11:e0153514.
  132. Bertoletti L, Robin P, Jara-Palomares L, Tromeur C, Pastre J, Prévot-Bitot N, et al. Predicting the risk of cancer after unprovoked venous thromboembolism: external validation of the RIETE score. *J Thromb Haemost*. 2017;15:2184-7.
  133. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Praena-Fernandez JM, Font C, Falga C, et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. *PLoS One*. 2018;13:e0194673.
  134. Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodríguez JA, Serrano Martínez S, Belinchón Moya O, Cortés Carmona A, Díaz de Tuesta A, et al. Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters. *An Med Interna*. 2006;23:105-10.
  135. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2018;37:4-11.
  136. Ertem AG, Yayla C, Acar B, Kirbas O, Unal S, Uzel Sener M, et al. Relation between lymphocyte to monocyte ratio and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2018;12:580-6.
  137. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1018-25.
  138. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregion pro-hormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1057-67.
  139. Qin J, Liang H, Shi D, Dai J, Xu Z, Chen D, et al. A panel of microRNAs as a new biomarkers for the detection of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:215-21.
  140. Xiao J, Jing ZC, Ellinor PT, Liang D, Zhang H, Liu Y, et al. MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Transl Med*. 2011;9:159.
  141. Zhou X, Wen W, Shan X, Qian J, Li H, Jiang T, et al. MiR-28-3p as a potential plasma marker in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2016;138:91-5.
  142. Finlay BB. Are noncommunicable diseases communicable? *Science*. 2020;367:250-1.
  143. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC) International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903-75.
  144. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, Jiménez López-Guarch C, Ruiz Cano MJ, Navas Tejedor P, Carreira PE, et al. Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:915-23.
  145. Gaggin HK, Januzzi Jr JL. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome. *Clin Lab Med*. 2014;34:43-58.
  146. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;32:503-12.
  147. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:509-13. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.05.00100504>.
  148. Pezzuto B, Badagliacca R, Poscia R, Ghio S, D'Alto M, Vitulo P, et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: update and future direction. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:282-305. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.12.005>.
  149. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;122:920-7. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762>.
  150. Weatherald J, Boucly A, Montani D, Jaïs X, Savale L, Humbert M, et al. Gas Exchange and Ventilatory Efficiency During Exercise in Pulmonary Vascular Diseases. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56:578-85.
  151. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7:220-33.
  152. Tang J, Curull V, Ramis-Cabrer D, Duran X, Rodríguez-Fuster A, Aguiló R, et al. Preoperative Body Weight and Albumin Predict Survival in Patients With Resectable Lung Neoplasms: Role of COPD. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57:51-60.
  153. Gonzalez Barcala FJ, Garcia Prim JM, Moldes Rodriguez M, Alvarez Fernandez J, Rey Rey MJ, Pose Reino A, et al. Platelet count: association with prognosis in lung cancer. *Med Oncol*. 2010;27:357-62.
  154. Yamasaki M, Matsumoto N, Nakano S, Kawamoto K, Taniwaki M, Izumi Y, et al. Osimertinib for the Treatment of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma Complicated With Dermatomyositis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56:822-3.
  155. García-Pachón E, Padilla-Navas I. Microbioma de la vía aérea inferior y cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:410.

156. Garrido-Martín EM, Paz-Ares L. Lung Cancer and Microbiome. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56:3–4.
157. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021;154:161–75.
158. Taus Á, Camacho L, Rocha P, Hernández A, Longarón R, Clavé S, et al. Plasmatic KRAS Kinetics for the Prediction of Treatment Response and Progression in Patients With KRAS-mutant Lung Adenocarcinoma. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57:323–9.
159. Ostrin EJ, Sidransky D, Spira A, Hanash SM. Biomarkers for Lung Cancer Screening and Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29:2411–5.
160. Lam S, Boyle P, Healey GF, Maddison P, Peek L, Murray A, et al. EarlyCDT-Lung: an immunobiomarker test as an aid to early detection of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4:1126–34.
161. Massion PP, Healey GF, Peek LJ, Fredericks L, Sewell HF, Murray A, et al. Autoantibody Signature Enhances the Positive Predictive Power of Computed Tomography and Nodule-Based Risk Models for Detection of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12:578–84.
162. Edelsberg J, Weycker D, Atwood M, Hamilton-Fairley G, Jett JR. Cost-effectiveness of an autoantibody test (EarlyCDT-Lung) as an aid to early diagnosis of lung cancer in patients with incidentally detected pulmonary nodules. *PLoS One*. 2018;13:e0197826.
163. Chapman CJ, Healey GF, Murray A, Boyle P, Robertson C, Peek LJ, et al. EarlyCDT<sup>®</sup>-Lung test: improved clinical utility through additional autoantibody assays. *Tumour Biol*. 2012;33:1319–26.
164. Jett JR, Peek LJ, Fredericks L, Jewell W, Pingleton WW, Robertson JFR. Audit of the autoantibody test EarlyCDT<sup>®</sup>-lung, in 1600 patients: an evaluation of its performance in routine clinical practice. *Lung Cancer*. 2014;83:51–5.
165. Sullivan FM, Mair FS, Anderson W, Armory P, Briggs A, Chew C, et al. Earlier diagnosis of lung cancer in a randomised trial of an autoantibody blood test followed by imaging. *Eur Respir J*. 2021;57:2000670.
166. Silvestri GA, Tanner NT, Kearney P, Vachani A, Massion PP, Porter A, et al. Assessment of Plasma Proteomics Biomarker's Ability to Distinguish Benign From Malignant Lung Nodules: Results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) Trial. *Chest*. 2018;154:491–500.
167. Tanner NT, Springmeyer SC, Porter A, Jett JR, Mazzone P, Vachani A, et al. Assessment of Integrated Classifier's Ability to Distinguish Benign From Malignant Lung Nodules: Extended Analyses and 2-Year Follow-Up Results of the PANOPTIC (Pulmonary Nodule Plasma Proteomic Classifier) Trial. *Chest*. 2020;101:1283–7.
168. Han ZJ, Wu XD, Cheng JJ, Zhao SD, Gao MZ, Huang HY, et al. Diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure in patients with pleural effusion: a systematic review and updated meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0134376.
169. Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-González A, Martínez-Irribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2009;34:1383–9.
170. Palma RM, Bielsa S, Esquerda A, Martínez-Alonso M, Porcel JM. Diagnostic Accuracy of Pleural Fluid Adenosine Deaminase for Diagnosing Tuberculosis Meta-analysis of Spanish Studies. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:23–30.
171. Botana-Rial MI, Vázquez-Iglesias L, Casado-Rey P, Páez de la Cadena M, Andrade-Olivieri MA, Abal-Arca J, et al. Validation of Calprotectin As a Novel Biomarker For The Diagnosis of Pleural Effusion: a Multicentre Trial. *Sci Rep*. 2020;10:5679.
172. Yao Y, Peng M, Shen Q, Hu Q, Gong H, Li Q, et al. Detecting EGFR mutations and ALK/ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer using malignant pleural effusion samples. *Thorac Cancer*. 2019;10:193–202.
173. Redline S, Tishler P. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4:583–602.
174. Fleming WE, Holty J-EC, Bogan RK, Hwang D, Ferouz-Colborn AS, Budhiraja R, et al. Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:159–67.
175. Canto GDL, Pachêco-Pereira C, Aydinov S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review. *Sleep Med Rev*. 2015;23:28–45.
176. Santamaría-Martos F, Benítez I, Zapater A, Girón C, Pinilla L, Fernandez-Real JM, et al. Identification and validation of circulating miRNAs as endogenous controls in obstructive sleep apnea. *PLoS ONE*. 2019;14:e0213622.
177. Santamaría-Martos F, Benítez I, Ortega F, Zapater A, Girón C, Pinilla L, et al. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis. *Sci Rep*. 2019;9:13456.
178. Sánchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sánchez-de-la-Torre A, Martínez-Alonso M, Martínez-García MA, Barceló A, et al. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1023–32.
179. Gozal D, Jortani S, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1253–61.
180. Kheirandish-Gozal L, McManus CJT, Kellermann GH, Samiei A, Gozal D. Urinary neurotransmitters are selectively altered in children with obstructive sleep apnea and predict cognitive morbidity. *Chest*. 2013;143:1576–83.
181. Bisogni V, Pengo MF, Maiolino G, Rossi G. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8:243–54.
182. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygens species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:934–9.
183. Fernández-Bello I, Monzón Manzano E, García Río F, Justo Sanz R, Cubillos-Zapata C, Casitas R, et al. Procoagulant State of Sleep Apnea Depends on Systemic Inflammation and Endothelial Damage. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.11.017>.
184. Rångemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleeup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep*. 1995;18:188–94.
185. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003;124:1386–92.
186. Barceló A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agustí AG. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2000;16:644–7.
187. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2006;10:189–93.
188. Santamaría-Martos F, Benítez I, Girón C, Barbé F, Martínez-García MA, Hernández L, et al. Biomarkers of carcinogenesis and tumour growth in patients with cutaneous melanoma and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2018;51:1701885.
189. Cubillos-Zapata C, Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Sánchez-de-la-Torre M, Nagore E, Martorell-Calatayud A, et al. Soluble PD-L1 is a potential biomarker of cutaneous melanoma aggressiveness and metastasis in obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2019;53:1801298.
190. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med*. 2004;25:549–59.
191. De Lauretis A, Renzoni EA. Molecular biomarkers in interstitial lung diseases. *Mol Diagn Ther*. 2014;18:505–22.
192. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390:1685–99.
193. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene*. 2019;702:8–16.
194. Blanco Pérez JJ, Arnalich Montiel V, Salgado-Barreira Á, Alvarez Moure MA, Caldera Díaz AC, Melero Gonzalez R, et al. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Autoimmune Rheumatic Disease in Patients with Silicosis. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;(S0300–2896):30129–30.
195. Long K, Danoff SK. Interstitial Lung Disease in Polymyositis and Dermatomyositis. *Clin Chest Med*. 2019;40:561–72.
196. Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Pezet S, Cauvet A, Leblond A, et al. Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:972–82, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40815>.
197. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 2004;31:1112–20.